

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

09/977534

PCT/EP 00 / 02457

EP00/02557



REC'D	02 MAY 2000
WIPO	PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung**

Die LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH in Neuwied/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Nikotin-TTS mit einem Zusatz von Monoterpenketonen"

am 26. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 L 15/44 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Patentzeichen: 199 13 732.3

Waller

## Nikotin-TTS mit einem Zusatz von Monoterpenketonen

Die vorliegende Erfindung betrifft den Zusatz geruchsverbessernder Stoffe zu transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) mit einem Gehalt an Nikotin.

Nikotinhaltige TTS finden weltweit breite Verwendung bei der Raucherentwöhnung. Die im Markt befindlichen Systeme weisen allerdings einen deutlichen Nikotingeruch auf, der im besonderen bei der Entnahme aus der Verpackung und der Applikation der Systeme wahrgenommen wird.

Im Rahmen der Haltbarkeitszeit von typischerweise 2 bis 3 Jahren kann es durch partielle Zersetzung zur deutlichen Verstärkung dieses Geruches und Veränderung hin zu subjektiv sehr unangenehmen Geruchsnoten kommen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, diesen Eiengeruch durch Zusatz von geeigneten Riechstoffen zu neutralisieren bzw. angenehm zu überdecken.

Die Lösung der Aufgabe wurde nun im Zusatz von ätherischen Ölen verschiedener Minzenarten bzw. deren Inhaltsstoffen gefunden.

Die Inhaltsstoffe dieser Öle werden dominiert von Produkten des Terpenstoffwechsels, genauer von Monoterpenen.

Minzenöle zeichnen sich allgemein durch ihren angenehmen, erfrischenden Geruch aus. Verwendung finden beispielsweise Pfefferminzöl, Krausminzöl oder Poleiminöl, die jeweils aus verschiedenen Pflanzen gewonnen werden.

Die charakteristischen Monoterpenen in diesen Ölen lassen sich in Monoterpenalkohole und Monoterpenketone unterteilen.

Typische Monoterp nalkohole sind Menthol, Isomenthol, Neomenthol, Neoisomenthol und Isopulegol.

Typische Monoterpenketone sind Menthon, Isomenthon, Carvon, Piperiton, Pulegon und Isopulegon.

Praktisch alle diese Vertreter existieren als Enantiomere sowohl in einer optisch links- als auch rechtsdrehenden Form.

Stellvertretend für diese Gruppe wurden die ätherischen Öle der Pfefferminze (*Oleum Menthae piperitae*), der Krauseminze (*Oleum Menthae crispa*e) und der (japanischen) Minze (*Oleum Menthae arvensis*) untersucht.

Pfefferminzöl und insbesondere Minzöl werden von Monoterpenalkoholen, speziell Menthol dominiert. Krauseminzöl enthält dagegen überwiegend Monoterpenketone, speziell Carvon (vgl. Monographie "Pfefferminzöl" im Europäischen Arzneibuch 1997; Monographie "Minzöl" im Deutschen Arzneibuch 1997, sowie G. Schneider: Pharmazeutische Biologie, 2. Auflage 1988, BI Wissenschaftsverlag, S. 342-345).

Als Einzelstoffe wurden (-)-Menthol und (-)-Menthon als typischer Monoterpenalkohol bzw. typisches Monoterpenketon getestet.

#### Beispiele:

zur Überprüfung der Wirkung solcher Zusätze wurde ein vereinfachtes Riechmodell entwickelt.

Nikotin wurde in einer Konzentration von 7 Gew.% mit Miglyol 812 vermischt. Miglyol 812 ist ein gesättigtes Triglycerid, das als geruchsneutraler Träger dient. Die Konzentration von 7 Gew.% Nikotin entspricht etwa der in TTS eingesetzten Wirkstoffkonzentration von 5-10 Gew.%. Es ergibt sich für das Nikotin in Miglyol ein mit TTS vergleichbarer Dampfdruck und damit eine ähnliche Geruchsstensität.

Dieser Testmischung wurden folgende 5 Teststoffe bzw. -gemische zugesetzt:

(-)-Menthol, (-)-Menthon, Pfefferminzöl (Qualität gem. Europäisches Arzneibuch), Krauseminzöl (Qualität gem. Deutscher Arzneimittel Codex DAC) und Minzöl (Qualität gem. Deutsches Arzneibuch).

Die zugesetzten Mengen betrugen jeweils 0,5, 1,0 und 2,0 Gew.%.

Daraus ergaben sich 15 Testmuster. Zusätzlich wurde eine Probe ohne geruchsverbessernden Zusatz hergestellt.

Diese 16 Muster wurden von 6 Testpersonen geruchlich beurteilt, wobei den Testpersonen die Art und Menge des jeweiligen Zusatzstoffes nicht bekanntgegeben wurden.

Die Beurteilungskriterien und Bewertungsziffern umfaßten:

1. Nikotin-Geruch: nicht wahrnehmbar (4); schwach (3); mäßig (2); deutlich (1)
2. Gesamteindruck: unangenehm (1); neutral (2); angenehm (3); wohlriechend (4)

Die Bewertung des Gesamteindrucks wurde zur stärkeren Gewichtung gegenüber dem Nikotin-Geruch mit dem Faktor 2 multipliziert, bevor die beiden Werte für jede Probe und Person addiert wurden. Höhere Werte bedeuten eine günstigere Beurteilung.

Aus den so erhaltenen Bewertungsziffern wurde der Mittelwert gebildet.

Der theoretische Minimalwert beträgt 3,0 und der theoretische Maximalwert 12,0.

Das Ergebnis zeigt Tabelle 1:

Testprodukt/Menge	0,5 Gew.%	1,0 Gew.%	2,0 Gew.%
(-) -Menthol	4,0	4,1	4,9
(-) -Menthon	6,6	6,4	8,6
Pfefferminzöl	6,9	8,7	9,3
Krauseminzöl	7,3	7,7	9,6
Minzöl	6,0	7,0	9,0

Das Produkt ohne Zusatz erzielte den Wert 4,0.

Die graphische Auftragung der Ergebnisse zeigt FIG.1.

Daraus ergibt sich ein sehr überraschend deutlicher Vorteil für Menthon gegenüber Menthol. Das schlechtere Abschneiden des von Menthol dominierten Minzöls (G. Schneider; Pharmazeutische Biologie, 2. Auflage 1988, BI Wissenschaftsverlag, S. 345) gegenüber dem typischerweise bis zu 32 % Menthon enthaltenden Pfefferminzöl (Europäisches Arzneibuch 1997) unterstützt diesen Befund.

Das von Carvon dominierte und praktisch mentholfreie Krauseminzöl erzielt schließlich die beste Bewertung.

In der Summe ergibt sich ein deutlicher Vorteil für Monoterpenketone, bzw. Gemische von Monoterpenalkoholen und Monoterpenketonen gegenüber reinem Monoterpenalkohol.

Die praktische Ausführung des Zusatzes erfundungsgemäßer Stoffe zu nikotinhaltigen TTS stößt wegen deren Leichtflüchtigkeit auf gewisse Schwierigkeiten, die sich aber durch Befolgung der Lehre der PCT/WO 95/08324 ausräumen lassen.

Somit stellt der Zusatz erfindungsgemäßer Stoffe zu nikotinhaltigen TTS ein brauchbares Mittel dar, der n unangenehmen Geruch zu verbessern.

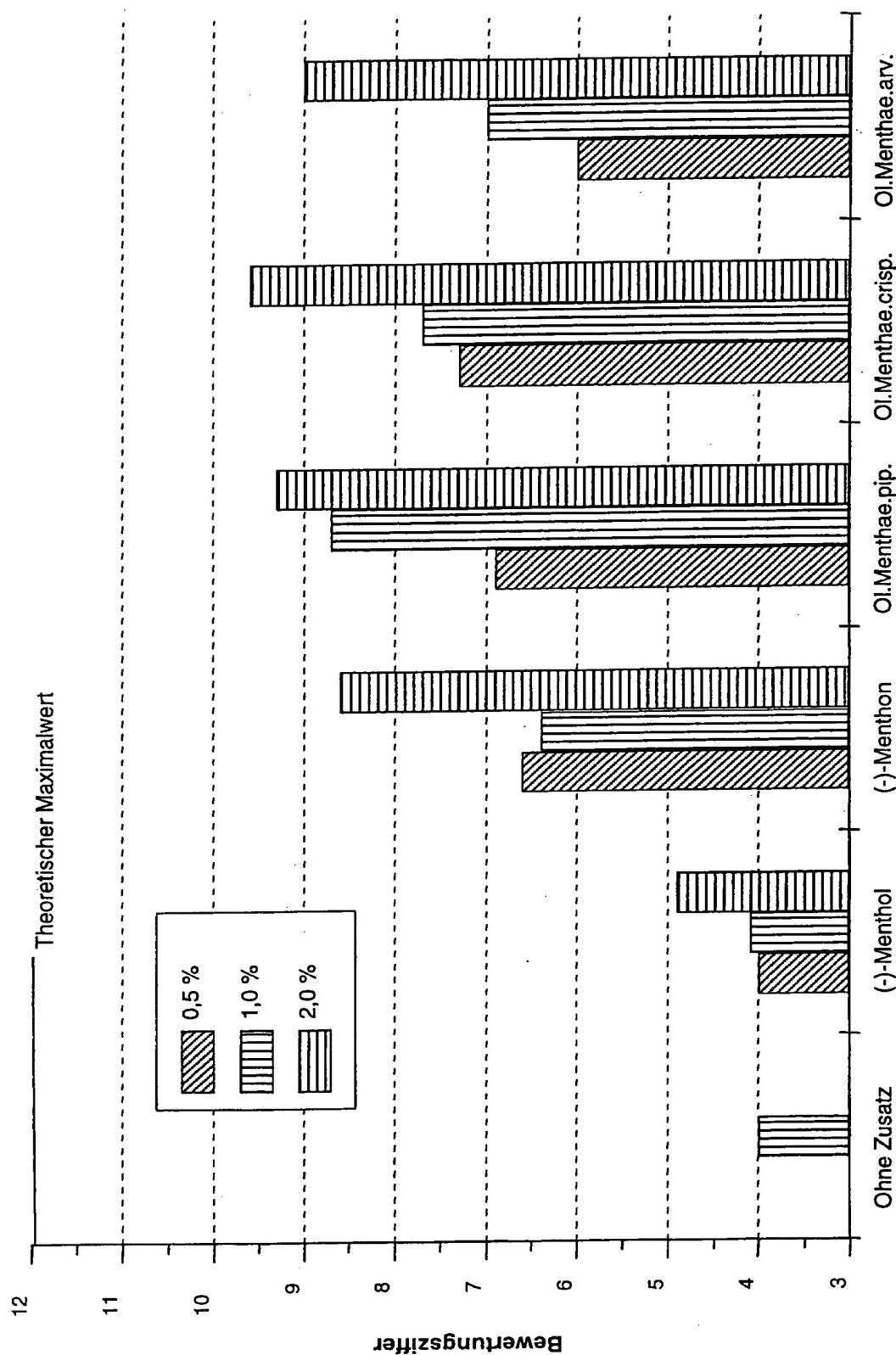
## A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System mit einer Rück-schicht, mindestens einer nikotinhaltigen Schicht oder Zo-ne, die auch haftklebende Eigenschaften aufweisen kann, so-wie einer wiederablösbarer Schutzschicht, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem aus einer Minzenart gewonnenen ätherischen Öl oder einem Monoterpenketon, das in diesen ätherischen Ölen vorkommt.
2. Transdermale therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Monoterpenketon um ein solches aus der Gruppe von Carvon, Dihydrocarvon, Menthon, Isopulegon, Isomenthon, Neomenthon, Neoisomenthon oder Piperiton handelt.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Monoterpenketone als reine Enantiomere oder deren Gemische eingesetzt werden.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem ätherischen Öl um Krauseminzöl (Oleum Menthae crispae) handelt.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeich-net, daß der Gehalt an Monoterpenketon(en) in der nikotin-haltigen Matrix 0,1 bis 5,0 Gew.% beträgt, vorzugsweise 0,5 bis 2 Gew.%.

## Z U S A M M E N F A S S U N G

Ein transdermales therapeutisches System mit einer Rück-schicht, mindestens einer nikotinhaltigen Schicht oder Zo-ne, die auch haftklebende Eigenschaften aufweisen kann, so-wie einer wiederablösaren Schutzschicht, ist gekennzeich-net durch einen Gehalt an mindestens einem aus einer Min-zenart gewonnenen ätherischen Öl oder einem Monoterpenke-ton, das in diesen ätherischen Ölen vorkommt.

FIG. 1



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**